

A BATEMAN-MODELL ÉRTÉKELESÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI ENTHEROHEPATIKUS KÖRFOLYAMAT FIGYELEMBEVÉTELE ESETÉN

Péchyiné Tarr Mária, Eöry Ajándok, Elekes István, Nagy Kornél
Gyógyszerkutató Intézet Közös Vállalat

Kivonat

Gyors felszívódású vegyületek esetén a vérszintgörbe felszálló ága általában kevés pontból rajzolódik ki. Így az inváziós állandó k_1 számítására kidolgozott módszerek figyelembe veszik a görbe maximális pontját /szélső értékét/, valamint leszálló ágát is k_2 az abszorpció pontosabb becslésére. Ezeknek a módszereknek a pontossága azonban nem garantálható, ha a vérszint-görbe "szabálytalan" lefutású pl. abban az esetben, mikor enterohepatikus körfolyamat következtében a plazma koncentráció ismételtén megnövekszik. Előadásunkban egy új sztochasztikus közelítésmódot javasolunk, mely a keresztmetszeti adatok varianciáját úgy veszi figyelembe, hogy kihasználja a steady-state egyensúlyi állapotot.

Már a farmakokinetikai vizsgálatok olyan egyszerű esetében is, amikor egyetlen dózisban adott vegyület vérszint-görbét kívánjuk elemezni, minden ismert folyamat külön kompartment formájában történő figyelembevétele komoly matematikai nehézséget jelent. A dózis-koncentráció viszony tisztázásához több folyamat el is hanyagolható. A legegyszerűbb esetben a test egy olyan két-kompartmentből összetett nyílt rendszernek tekinthető, amelyet az 1. ábrán mutatunk be. Ez a modell a jól ismert Bateman -függvényekkel írható le [1], melyet Teorell [2] más jelölésmódban ugyancsak leír és Dost [3-4] érdeme már az azonosság felismerése.

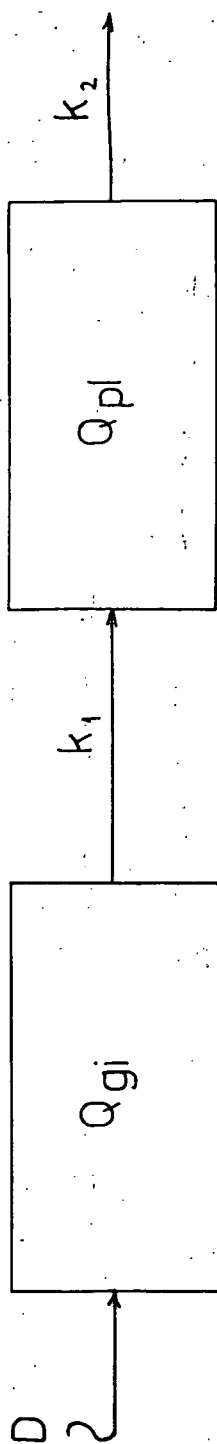
Az elméleti háttér

Az elsőrendű kinetikának megfelelően zérus értékű időeltolást feltételezve, azaz ha az abszorpció a vegyület beadását követően azonnal $t=0$ megindul, az 1. ábrának megfelelő rendszert az alábbi differenciál-egyenletekkel írjuk le /Krüger-Thiemer, [5]/:

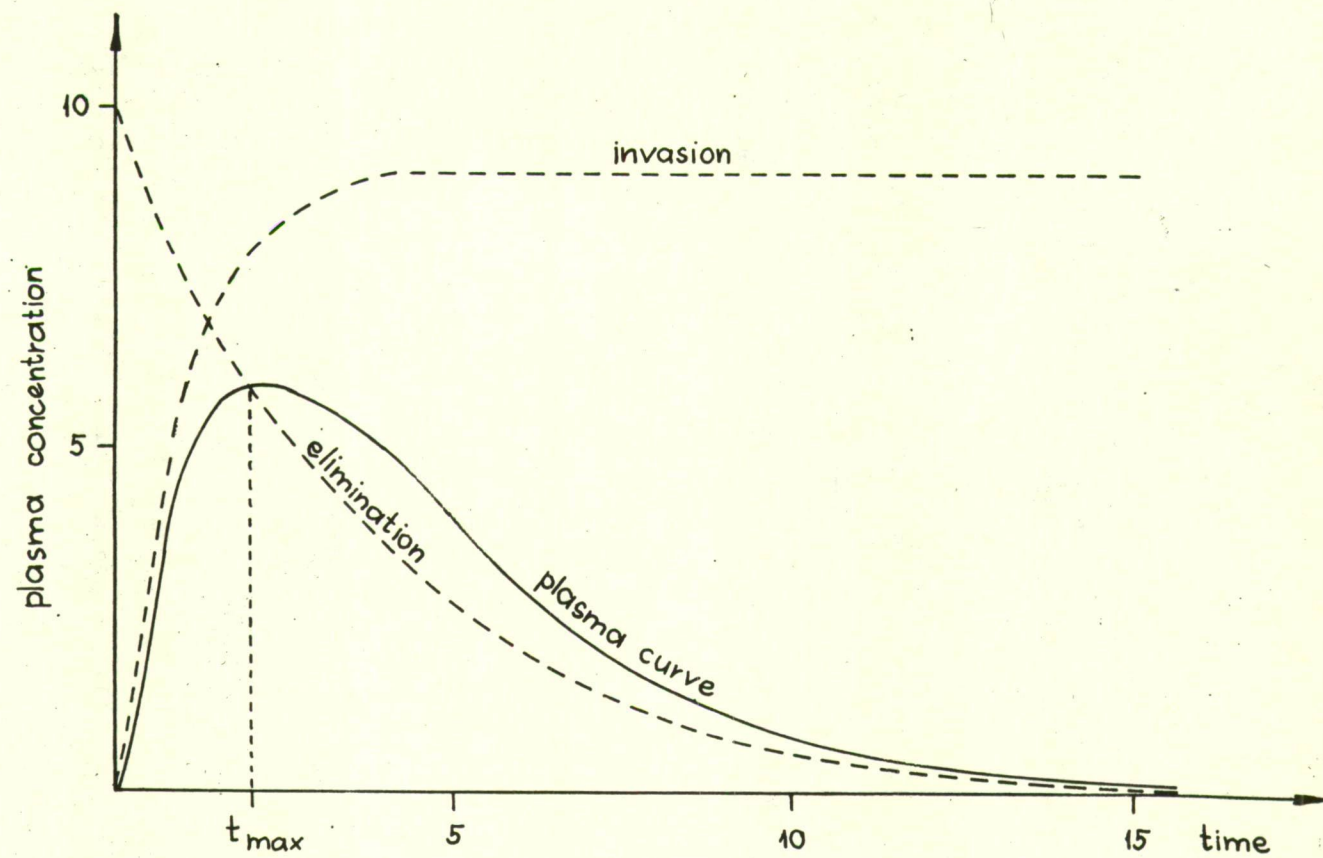
$$\begin{aligned}\frac{dQ_{pl}}{dt} &= k_1 C_{gi} - k_2 C_{pl} \\ \frac{dQ_{gi}}{dt} &= -k_1 C_{gi}\end{aligned}\tag{1}$$

A két folyamatot és az eredő görbét a 2. ábrán szemléltetjük.

Mivel a vegyület beadását egy D dózisban pillanatszerűnek tekinthetjük fel /akár intra- akár extravasculáris kezelésmódban/ C_0 -al jelölve a kezdeti koncentrációt a gyomorbeli kompartmentben, az abszorpció fázisában ezen kompartment koncentrációja



1. ábra



2. ábra

$$C_{gi} = C_o - C_{pl} \quad (2)$$

A vérszint változása tehát két tagu kifejezéssel reprezentálható /v.ö. (1) első egyenletével/:

$$\frac{dC_{pl}}{dt} = k_1 (C_o - C_{pl}) \quad t_o \leq t \leq t_{max} \quad (3)$$

és

$$\frac{dC_{pl}}{dt} = -k_2 C_{pl} \quad t_{max} \leq t \leq t_{\infty} \quad (4)$$

Megjegyezzük, hogy enterohepatikus körfolyamat feltételezése esetén t_{∞} helyett mindig olyan $t > t_{max}$ időpontot keresünk, amely még megelőzi a ciklust.

A változást így két időszakra bontva realisztikusabb, ha az elimináció fázisát is inkább a

$$\frac{dC_{pl}}{dt} = k_2 (C_o - C_{pl}) \quad (5)$$

kifejezéssel írjuk le. A $(C_o - C_{pl})$ értéke ugyanis a $t_{max} \leq t \leq t_{\infty}$ időintervallumban már az eliminált /a vizelettel ürülő/ mennyiséget képviseli.

Leegyszerűsíthető tehát a kifejezés, összevontan kezelve, a vizsgált tartományban:

$$\frac{dC_{pl}}{dt} = k (C_o - C_{pl}) \quad \begin{array}{l} t_o \leq t \leq t_{max} \text{ esetén } k=k_1 \\ t_{max} \leq t \leq t_{\infty} \text{ esetén } k=k_2 \end{array} \quad (6)$$

A steady state egyensúlyi állapot fennállását feltételezve azt a

$$\frac{d(C_o - C_{pl})}{dt} = 0 \quad t_o \leq t \leq t_{\infty} \quad (7)$$

alakban írjuk fel.

Enterohepatikus körfolyamat figyelembevételére esetén a bélből való felszívódás kinetikai paramétereit külön számítjuk. A vérszint görbét a két felszívódási görbe /I. és II. görbe/ összegzésével számított AUC-vel jellemezzük közös C_o induló koncentrációval számolva.

Az új módszer alaptétele

Induljunk ki most a (6) egyenletből. Több kompartmentes rendszerekre másutt [6-7] kimondott tételünk alapján ez a derivált formája a

$$Q'_{pl} = r (C_o - C_{pl}) \quad (8)$$

standardizált regressziós egyenletnek.

Bizonyítás. Deriváljuk (8)-at:

$$\frac{dQ_{pl}}{dt} = r \frac{d(C_o - C_{pl})}{dt} + \frac{dr}{dt} (C_o - C_{pl}) \quad (9)$$

A steady-state feltételből következik /ld. a (7) egyenletet/, hogy (9) az alábbi egyszerűbb alakba írható

$$\frac{dQ_{pl}}{dt} = \frac{dr}{dt} (C_o - C_{pl}) \quad (10)$$

A (10) és (6) kifejezések összevetéséből kapjuk, hogy az áramlásegyüttható keresztmetszeti adatokból számított korrelációs együttható idő szerinti deriváltjai:

$$k = \frac{dr}{dt} \quad (11)$$

Az így kapott áramlási együtthatók standard hibáját és konfidencia intervallumát a

$$S.E.(k) = \frac{1}{\sqrt{n \sum (t_1 - \bar{t})^2}} \quad (12)$$

ill. a

$$\pm \frac{t(n-2, 1-1/2\alpha)}{\sqrt{n \sum (t_1 - \bar{t})^2}} \quad (13)$$

képletekkel adjuk meg /levezetést ld. [7]-ben/.

Irodalom

- [1] H. Bateman: Proc. Cambridge Phil. Soc. 15: 423 /1910/
- [2] T. Teorell: Arch. Intern. Pharmacodyn. 57: 205; 206 /1937/
- [3] F. H. Dost: "Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit" Leipzig /1953/
- [4] F. H. Dost: "Grundlagen der Pharmakokinetik" Georg. Thieme Verlag, Stuttgart /1968/
- [5] E. Krüger-Thiemer: in "J.M. van Rossum: Kinetics of Drug Action" 155. /1977/
- [6] A. Eöry: in: "Mathematical and Computational Methods in Physiology" Adv. Physiol. Sci, 34:93 Pergamon Press - Akadémiai Kiadó, Budapest, /1981/
- [7] A. Eöry: Biom. J. 23:663 /1981/